

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

HTLV-1 関連ぶどう膜炎の全身的予後

研究分担者 中尾久美子 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系

研究要旨

HTLV-1 関連ぶどう膜炎(HAU)を発症した HTLV-1 キャリア 200 例の全身的予後について検討した。2 例が ATL を発症し、うち 1 例は HAU 発症時の内科検査でくすり型 ATL と診断され、もう 1 例は HAU 発症 4 年後に ATL を発症した。HAM を発症した症例が 25 例あり、うち 13 例は HAM が先行し、10 例は HAU が先行していた。47 例が甲状腺機能亢進症を発症しており、甲状腺機能亢進症が先行してチアマゾール内服治療開始数週間～9 年(中央値 11 ヶ月)後に HAU を発症していた。HAM と甲状腺機能亢進症の併発が 2 例あった。HAU を発症した HTLV-1 キャリアは HAM の発症頻度が一般キャリアより高い可能性がある。HAU による眼科受診をきっかけに HAM や ATL が判明する症例があり、眼科医は全身症状にも留意する必要がある。

A．研究目的

HTLV-1 関連ぶどう膜炎(HAU)患者は HTLV-1 キャリアであり、成人 T 細胞白血病(ATL) や HTLV-1 関連脊髄症(HAM)を発症する可能性がある。ATL の年間発症率は 40 歳以上の HTLV-1 キャリアでおおよそ 1,000 人に 1 人、HAM の年間発症率はキャリア約 3 万人に 1 人と報告されている。しかし、HAU を発症した HTLV-1 キャリアにおいても同じ発症率かどうかはまだわかっていない。また、HAU では甲状腺機能亢進症の合併が多いことも注目されている。そこで、HAU を発症した HTLV-1 キャリアの全身的予後について調査・検討した。

B．研究方法

対象としたのは 1985 年から 2014 年に鹿児島大学病院眼科を受診した HAU と診断された血清抗 HTLV-1 抗体陽性の原因不明ぶどう膜炎患者 200 例である。診療録をも

とに 2015 年 1 月～2 月の時点での全身疾患の有無を調査した。調査期間に当院に通院していない症例については、現在の状態について郵送によるアンケートを行って全身疾患発症の有無を確認した。

（倫理面への配慮）

本件研究は「人体から採取された試料を用いない研究」であり、文部科学省・厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針 第 3 の 1 (2) [2]イ」の「既存試料等のみを用いる観察研究の場合」に該当するので、当該指針の規定により、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないが、本研究の意義、目的、方法、問い合わせ先を含む研究の実施について、ホームページ、ポスター等で情報公開を行い、拒否の機会を提供した。また、本研究で得られた資料はすべて連結可能匿名化し、研究計

画書に記載した以外の研究には使用せず、個人情報を含む資料は鍵のかかる保管庫で管理した。本研究は鹿児島大学倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

HAU200例の内訳は、男性65例、女性135例で、HAU発症時年齢は平均49歳であった。アンケートは188例に郵送し、92例から回答が回収された。アンケートが回収できなかった症例についてはカルテで確認できる最終診察日までに確認された全身疾患を調査した。HAU発症から最終観察までの期間は4ヶ月～41年(中央値15年)で、人年法による観察年数は1606人年であった。

HAU200例にみられた全身疾患は、2例にATL、25例にHAM、50例に甲状腺疾患の合併がみられ、その他、表1に示すような全身疾患の合併がみられた。

表1. HAU200例にみられた全身疾患

HAUにみられた全身疾患	症例数
ATL	2例
HAM	25例
甲状腺疾患	50例
慢性腎不全	7例
高血圧	7例
がん	4例
皮膚疾患	4例
脳梗塞	3例
パーキンソン病	2例
関節リウマチ	2例
糖尿病	2例
狭心症	1例

1) ATL

ATLを発症した症例は、1例は64歳の女性で、61歳時にHAUを発症し、その時点で内科に紹介してATLくすぶり型と診断された。現在まで3年経過観察中で、くすぶり型の状態が続いている。もう1例は

68歳の男性で、家族歴があり父親がATLで死亡している。63歳時にHAUを発症し、眼科から内科に紹介してその時点ではキャリアと診断された。その後、内科で経過観察していたが、67歳時にATLを発症した。現在発症して1年半で、化学療法により小康状態である。

2) HAM

HAMを発症した25例は、男性6例、女性19例であった。HAM発症年齢は11～76歳(平均40.3歳)で、HAU発症年齢は14歳～62歳(平均43歳)であった(表2)。HAMを先に発症した症例が13例、HAUを先に発症した症例が10例、ほぼ同時期に発症した症例が2例であった。HAM発症年齢はHAM先行群(平均34.8歳)がHAU先行群(平均48.4歳)に比べて有意に低かったが、HAU発症年齢はHAM先行群(平均46.8歳)とHAU先行群(平均39.6歳)で有意差はみられなかった。HAMとHAUの発症間隔は半年～26年で、HAM先行群(中央値11年)とHAU先行群(中央値6年)とで発症間隔に有意差はみられなかった。眼科で歩行異常に気づいて神経内科へ紹介してHAMが診断できた症例が3例あった。1例の経過を紹介すると、36歳時にぶどう膜炎を発症し、5年後の42歳時、眼科定期検査時に引きずるような歩行をしているのに気づいて神経内科に紹介した。神経内科で精査した結果、両下肢錐体路徴候、痙性歩行障害、感覚障害、排尿障害がみられ、髄液中抗HTLV-1抗体が陽性でHAMと診断された。あらためて詳しく聞くと、40歳ごろから足底のだるさや、歩きにくさを自覚していたが、病気だとは思わず放置していた。

3) 甲状腺疾患

甲状腺疾患の合併が 50 例にみられ、男性 3 例、女性 47 例と女性が多く、甲状腺機能亢進症が 47 例、慢性甲状腺炎が 3 例であった。甲状腺疾患の発症年齢は 17~71 歳(平均 48.2 歳)、HAU の発症年齢は 19~71 歳(平均 51.2 歳)で、HAM 合併例に比べて HAU 発症年齢は有意に高かった(表 2)。発症時期が確認できた甲状腺機能亢進症 37 例はすべて甲状腺疾患が先に発症しており、甲状腺機能亢進症に対してチアマゾール内服治療を開始して数週間~9 年(中央 11 ヶ月)後に HAU を発症していた。中にはチアマゾール治療を中断して再開するたびに、数週間後に HAU を再発した症例もあった。

甲状腺疾患を合併した 50 例のうち、2 例は HAM も合併していた。2 例とも HAM が先行し、甲状腺機能亢進症発症の治療開始後まもなく HAU を発症していた。

表 2. ATL, HAM, 甲状腺疾患合併症例の HAU および全身疾患の発症年齢・発症時期

	例数	男:女	HAU	全身疾患	HAU	
			発症年齢 (平均)	発症年齢 (平均)	先 発	後 発 同 時 不明
ATL 合併	2	1:1	62.0	64.0	1	1
HAM 合併	25	6:19	43.0	40.3	10	13
甲状腺疾患 合併	50	3:47	51.2	48.2	37	13

D. 考察

ATL の年間発症率はキャリア 1000 人に 1 人と報告されているが、HAU 症例の ATL 発症率は 1606 人年に 2 人であり、一般のキャリアとほぼ同じ発症率であった。

HAM の年間発症率はキャリア 3 万人に 1 人であるが、HAU 症例の HAM 発症率は、観察開始時にすでに HAM を発症していた

症例を除外して 1380 人年に 4 人であり、HAU における HAM 発症率は一般のキャリアより非常に高かった。HAU と HAM の合併が多い理由については、遺伝的背景が関与している可能性が考えられる。ATL を発症しやすい HLA ハプロタイプは HTLV-1 低免疫応答性であり、一方 HAM を発症しやすい HLA ハプロタイプは HTLV-1 高免疫応答性であることがわかっている。HAU と HLA の関連についてはまだ明らかになっていないが、HAU は眼内での HTLV-1 に対する免疫反応と考えられているので、HTLV-1 高免疫応答性の症例で HAU も発症しやすいと考えられ、HAU と HAM は合併しやすいのではないかと推測される。

日本人の甲状腺機能亢進症の有病率は、女性で 0.32~0.62%、男性で 0.17%と報告されており、HAU 症例の甲状腺機能亢進症の有病率は 23.5%と非常に高かった。日本人の慢性甲状腺炎の有病率は甲状腺機能亢進症より高く、女性で 11~16%、男性で 2.6~6.5%と報告されており、HAU 症例の慢性甲状腺炎の頻度は 1.5%と高くなかった。バセドウ病や橋本病での HTLV-1 感染率が有意に高いという報告もあれば、有意差はないという報告もあり、HTLV-1 と自己免疫性甲状腺疾患との関連については明らかになっていない。発症時期を確認できた症例はすべて甲状腺機能亢進症のチアマゾール内服治療開始後に HAU を発症しており、また、チアマゾール内服治療を再開するたびに HAU を再発した症例もあり、チアマゾールそのものまたはチアマゾール治療によるホルモンの変化が HAU の発症に関与している可能性が考えられた。これまでに報告されている甲状腺機能亢進症を合併し

た HAU 症例は会議録まで含めると 73 例あり、HAU 発症時年齢は平均 50.2 歳で、このうち 2 例以外はすべてチアマゾール治療開始後に HAU を発症していた。発症までの期間は治療開始直後～16 年（中央 9.5 ヶ月）で、中にはチアマゾールを再開して数ヶ月後にぶどう膜炎が再発した症例や、チアマゾールからプロピオチオウラシルに変更してぶどう膜炎が改善した症例も報告されている。一方、甲状腺機能亢進症で血清抗 HTLV-1 抗体陰性の 367 例ではぶどう膜炎はみられなかったことが報告されている。これらの既報からも HTLV-1 キャリアではチアマゾール治療が関与してぶどう膜炎を発症している可能性が推測される。チアマゾールはヨードの有機化を障害するのみならず、免疫系に直接影響することが報告されており、また、甲状腺機能亢進症を合併している HTLV-1 キャリアのウイルスロードが甲状腺機能亢進症を合併していないキャリアより高く、チアマゾールによる免疫抑制がウイルスロードの増加に関与している可能性も示唆されている。

E . 結論

HAU を発症した HTLV-1 キャリアは HAM の発症頻度が高い可能性がある。甲状腺機能亢進症の合併頻度が非常に高く、甲状腺機能亢進症の治療とぶどう膜炎発症との関連が示唆された。HAU による眼科受診をきっかけに HAM や ATL が判明する症例があり、眼科医は全身症状にも留意する必要がある

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

なし（投稿予定）

2. 学会発表

第 69 回日本臨床眼科学会 中尾久美子、精松徳子、坂本泰二 HTLV-1 関連ぶどう膜炎の全身予後 H27 年 10 月 22～25 日名古屋国際会議場

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし